

原 著

全身的副甲状腺ホルモン間歇投与が骨造成部での骨形成に及ぼす影響

伊 藤 理 妙 田 邊 俊一郎 山 田 尚 子 長谷川 ユ カ
近 藤 雄 三 高 橋 潤 永 原 國 央

Influence on Bone Formation at Bone Augmentation area with
Systemic PTH Intermittent Injection

ITOU RISA, TANABE TOSHIICHIRO, YAMADA NAOKO, HASEGAWA YUKA,
KONDOU YUZO, TAKAHASHI JUN, NAGAHARA KUNITERU

副甲状腺ホルモン (PTH) の間歇投与により骨形成を促進することから、副作用が少なく、減少した骨量を増加させることで、現在、骨粗鬆症治療に応用され、病的骨折を予防すると報告されている。

本研究では、歯科インプラント治療のために骨造成が必要な症例に対して、PTH 間歇投与による骨形成活性状態の獲得を目的とした動物実験による基礎研究を行った。

実験動物には、ビーグル犬3頭を用いた。両側下顎第4前臼歯と第1後臼歯を抜歯し、4週間後に同部位に骨欠損 (5 mm × 5 mm × 15mm) を作成した。同骨欠損部に対し6週後に、チタンメッシュを応用したGBR処置を行った。PTHは、遺伝子組換えヒトPTH製剤 (h-PTH) を用い、生理的食塩液 (PS) 投与したものと比較した。h-PTHは体重1kgあたり1回6 μ gとし、隔日で1週間に3回、頸部に皮下注射した。投与期間は、GBR処置前2週間 (GBR前投与群) と、GBR処置後2週間 (GBR後投与群) とした。GBR処置後3週間後に下顎骨を摘出し、マイクロCTによる観察を行い、下顎骨のBMD画像を作成し、骨欠損部の新生骨を含む全組織量 (TV)、新生骨の骨量 (BV)、新生骨の骨密度 (BMD)、新生骨の骨塩量 (BMC)、BV/TV (%), 骨表面積 (BS) を計測した結果、BVはPS投与群5.89mm³、GBR前投与群8.9mm³、GBR後投与群5.25mm³であった。BV/TVは、PS投与群GBR25.6%、GBR前投与群41.0%、GBR後投与群43.1%であった。BMDは、PS投与群465.2mg/cm³、GBR前投与群520.3mg/cm³、GBR後投与群494.5mg/cm³、BMCは、PS投与群27.4mg、GBR前投与群46.3mg、GBR後投与群26mgであった。BSはPS投与群303.7mm²、GBR前投与群262.3mm²、GBR後投与群204mm²といずれもh-PTH投与により、GBR処置部位の骨形成が、PS投与群と比較して速やかに行われ、GBR処置後3週目に成熟した骨形成されたことから、PTH投与により骨形成活性を獲得できることが示唆された。

キーワード：副甲状腺ホルモン、骨造成、GBR、チタンメッシュ、歯科インプラント治療

Intermittent parathormone (PTH) injection will prevent a morbid bone fracture by increasing the bone mass to promote osteogenic activity was reported.

In this study, we performed basic research for the purpose of investigating whether intermittent PTH injection could acquire an osteogenic activity state for the case of bone augmentation needed for dental implant treatment.

Three beagle dogs mandibular fourth premolar and first molar in both sides were extracted and bone defect (5mm × 5mm × 15mm) after four weeks teeth extraction was made. Then after six weeks, the GBR treatment for the bone defect was performed using titanium mesh and screw fixation.

Recombinant human Parathyroid hormone (PTH), 6 μ g/kg was prepared and subcutaneously injected in three times in a week 2 weeks before or 2 weeks after GBR treatment. We prepared two groups

for this study. One is injected for two weeks before GBR treatment (before GBR) and the other is injected for two weeks after GBR treatment (after GBR). After three weeks GBR treatment, the mandible were removed and proceeded by the micro-CT analysis.

The condition to analyze with micro-CT photography were; tube voltage 70.5kV, a tube electric current 114.5 μ A, geometric amplification 4.861 times, a condition of resolution 20.574 μ m/pixel. And the data were used to made mandibular BMD image with image analysis software (TRY/3D-BON BMD), and measured all organization quantity (TV), bone mass (BV), bone density (BMD), bone mineral density (BMC), BV/TV (%), bone surface area (BS) including the new formed bone at the bone defect area.

Results; BV was 5.25mm³ for after GBR, 8.9mm³ for before GBR and 5.89mm³ for PS injection. BV/TV was 43.1% for after GBR, 41.0% for before GBR and 25.6% for PS injection. BMD was 494.5mg/cm³ for after GBR, 520.3mg/cm³ for before GBR and 465.2mg/cm³ for PS injection. BMC was 26.0mg after GBR, 46.3mg for before GBR and 27.4mg for PS injection. BS was 204 mm² for after GBR, 262.3mm² for before GBR and 303.7mm² for PS injection. According to these findings, we concluded that osteogenic activity was able to acquire by intermittent PTH injection because the bone formation was enhanced at the GBR treatment area with the PTH injection compared to PS injection, and a mature bone was formed three weeks later of GBR treatment.

Key words: PTH, bone augmentation, GBR, titanium mesh, dental implants

諸 言

歯科インプラント治療は、歯の欠損による口腔機能障害を回復する一補綴処置として普及している¹⁾。その治療対象となる年齢は50歳代が多いとされている^{2,3)}が、平均寿命の延長と超高齢化社会を迎えたことで、歯科インプラント治療の対象患者の年齢も高齢化してきている。高齢者への歯科インプラント治療の問題点としては、全身的疾患と高度骨吸収症例等による難症例が多いということである^{4,5)}。

高度骨吸収を伴った症例は、インプラント体埋入時に十分な骨量がなく骨造成が必要になる場合がある。この処置は、骨組織再生誘導法 (Guided Bone Regeneration; GBR) を主として、自家骨移植、さらに、他家骨を含めた人工骨などの骨補填材の移植が併用される⁶⁾。しかし、施術された部位に確実に骨組織を造成させることは難しく^{7,8)}、特に高齢者に対しては、加齢に伴い細胞活性が低下している⁹⁾ことで、より困難になる。

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) は、持続投与により骨吸収が促進され、間歇投与により骨形成を促進することが知られており⁶⁻⁸⁾、現在、骨粗鬆症治療に応用され、副作用が少なく、減少した骨量を増加させることで、病的骨折を予防すると報告されている⁹⁾。

我々はこの PTH の間歇投与による全身的骨形成活性の促進効果に着目し、歯科インプラント治療の臨床への応用の可能性を研究している¹⁰⁾。

今回、PTH 間歇投与を効果的に応用することで、

加齢に伴う骨組織形成細胞活性の低下状態を打開し、歯科インプラント治療を行うのにより良い骨形成細胞活性状態を獲得でき、より確実な骨造成処置を臨床的に提供することを目的として基礎研究を行った。

実験材料と実験方法

1. 実験動物

すべての実験に際しては、朝日大学動物実験倫理委員会の承認 (朝動倫2011-13) に基づき、全ての術式を行った。実験動物には、4～5才齢雄性ビーグル犬3頭、体重10～15kg (北山ラベス株式会社、長野) を用いた。後述する骨欠損および骨造成 (Guided Bone Regeneration; GBR) の手術後1週間を除いて水道水と市販の犬用飼料 (Cal. 5.7%, P. 0.88%) を与え、手術後1週間は軟食とした。

2. PTH 投与

PTH は、骨粗鬆症治療薬である遺伝子組換えヒト甲状腺ホルモン (h-PTH) 製剤 (フォルテオ® 皮下注射キット: テリパラチド注射剤, 日本イーライリリー, 兵庫) を用いた。PTH の活性部分は N 端側34個のアミノ酸で構成され、分子量は4117.72である。

生理食塩水 (PS) (大塚製薬, 東京) を溶媒として、600 μ g/10ml の h-PTH の溶液を作成し、6 μ g/kg/day 隔日で週3回、2週間にわたり頸部皮下に投与を施した。h-PTH の投与は、GBR 処置前2週間 (GBR 前投与) および GBR 処置後2週間投与 (GBR 後投与) という2種類の方法を行った。また、h-PTH 投与量と同量の PS 投与をコントロール (PS 投与) とした (図1)。

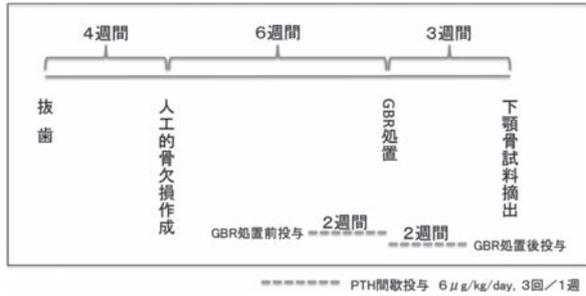


図1 実験のタイムテーブル

3. 麻酔

全身麻酔は、キシラジン塩酸（セラクター 2%注射液[®]：バイエル薬品，東京）の筋肉内投与後，ペントバルビタールナトリウム注射液（ソムノペンチル[®]：共立製薬，東京）を静脈内投与した。

局所麻酔薬として1/8万エピネフリン含有2%塩酸リドカイン（キシロカイン[®]カートリッジ：デンツブリ三金，東京）を用いた。

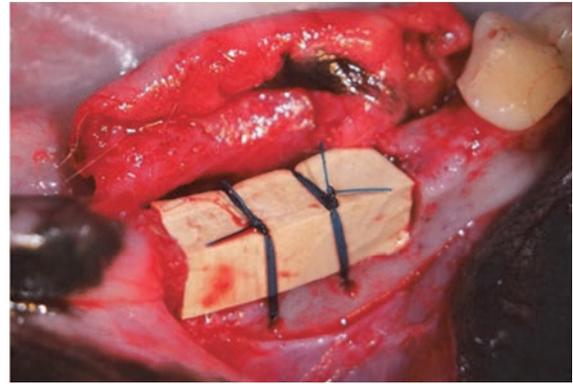
4. 実験モデルの作成

全身麻酔と局所麻酔下でビーグル犬の下顎両側第4前臼歯，第1後臼歯（1頭につき片側2歯，両側で合計4歯）の抜歯手術を行った。抜歯後4週目に同部位に，幅5mm，深さ5mm，近遠心的長さ15mmの骨欠損を人工的に作成し，同部に5mm×5mm×15mmのシリコンブロック（ヨシダ，東京）をナイロン糸（クラウンジュン・コウノ，東京）で，結紮固定した（図2）。

6週間経過後シリコンブロックを除去し，骨欠損部が皮質骨様となっていることを確認した（図3）。

同骨欠損部に対しGBR処置を行った。GBRメンブレンにはチタンメッシュ（20mm×20mm）（チタンマイクロメッシュ[®]：インプラテックス，東京）を用い，骨欠損部の形態をもとの下顎骨形態に修復させるように弯曲，整形させ，周囲母床骨部に緊密に適合させ，ボーンタック（ACE truFix[®]：インプラテックス，東京）にて固定した（図4）。

GBR処置後3週間目に，全身麻酔下にて大腿静脈から，サブイオゾール[®]（大塚製薬，徳島）1000mlにヘパリンナトリウム[®]（田辺三菱製薬，大阪）20mlを加えたものを投与し，次いで両側総頸静脈から瀉血しながら，頸動脈から1000mlの0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液の注入による灌流固定を施し，下顎骨を摘出した。摘出した下顎骨，骨欠損部は同固定液に1週間浸漬固定し，0.1Mリン酸緩衝液（pH 7.4）に保存した。



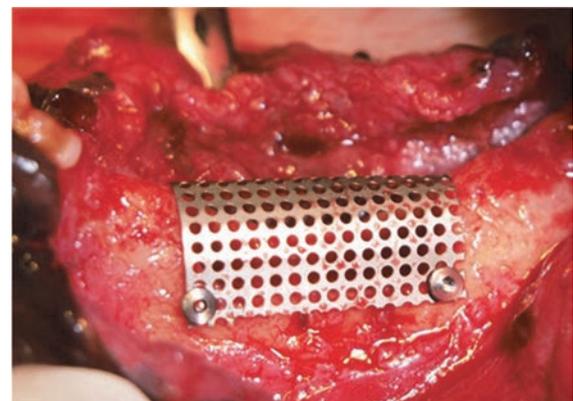
左：近心 右：遠心 上：舌側 下：頬側

図2 シリコンブロックを人工的骨欠損部に結紮固定した状態の口腔内写真



左：近心 右：遠心 上：舌側 下：頬側

図3 人工的骨欠損を作って6週後の状態



左：近心 右：遠心 上：舌側 下：頬側

図4 骨欠損部にチタンメッシュにてGBR処置をした状態

5. マイクロCTによる観察

摘出した下顎骨を正中で左右にし，12cm以内の大きさに切断し，金属によるアーチファクトの防止するためにチタンメッシュとボーンタックを除去し，下顎骨試料の乾燥を防ぐため，パラフィルム（富士理化学工業，大阪）で包んだ。下顎骨試料と骨塩量計測ファントムを同一条

件、管電圧70.5KV、管電流114.5 μ A、幾何学的拡大率4.861倍、解像度20.574 μ m/ピクセル、ピクセルサイズ0.1、スライス厚20.574 μ mでマイクロCT(Scan X mate RB090SS150:コムスキャンテクノ、横浜)撮影を行った。骨形態計測の観察には、三次元画像解析ソフトウェア (TRI/3D-BON:RATOC System Engineering, 東京) を利用し、骨塩量計測ファントムの撮影から検量線を作成し、下顎骨試料のCT値から骨密度 (bone mineral density: BMD) を算出し、BMD画像を作成した。(骨塩量計測ファントムは合成アパタイト/合成樹脂の複合物: 200~800mgHA/cm³, アルミ箔: 2437mgHA/cm³ に換算, 人エナメル質: 3100mgHA/cm³ を標準物質として用いている。) GBR 処置時の骨欠損した部位で、新生骨を含む組織を計測領域とし、BMD画像を用い、計測領域のマニュアルトレースを行い、計測組織量 (TV) を抽出した。TVの中で、BMD値が300mg/cm³以上の部位を新生骨とみなし、新生骨の骨量 (bone volume: BV) とした。BMD値が300mg/cm³以下の計測領域外側と骨欠損してない骨の境界を、BMD画像を用いて、トレースし、骨表面積 (bone Surface: BS) とした。

6. 新生骨 3D 画像

新生骨 BMD 画像の観察には、BMD 値を擬似カラーとして、3D 画像表示を行い、BMD 分布像の観察を行った。新生骨 BMD 画像の生成条件は、最小 300mg/cm³~最大1000mg/cm³とした¹¹⁾。

結 果

1. 骨密度 (BMD) (図 5-A, B, C, 表 1)

(1) PS 投与 (図 5-A)

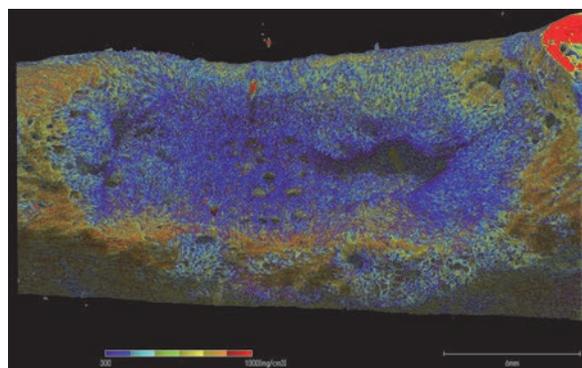
擬似カラー表示の所見は、骨欠損部に薄く黄色く染まった部位が広がりその上に広く厚く青く染まった部位が分布している。BMD と BMC の計測値は、それぞれ465.2mg/cm³, 27.4mgであった。

(2) GBR 前投与 (図 5-B)

擬似カラー表示の所見は、骨欠損部には黄色から黄緑色に染まった部位の上に青色の部位が薄く広がっている。BMD と BMC の計測値は、それぞれ520.3mg/cm³, 46.3mgであった。

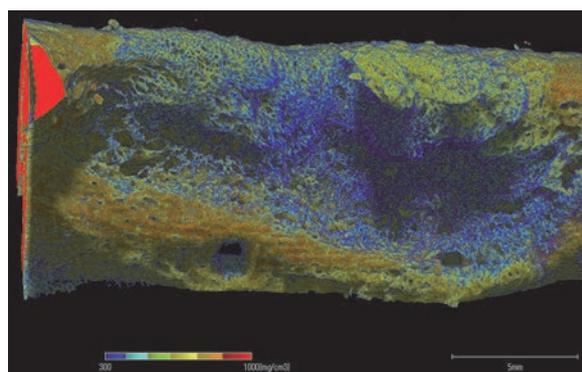
(3) GBR 後投与 (図 5-C)

擬似カラー表示の所見は、骨欠損部に薄く黄色く染まった部位が広がり、その上に厚く青く染まった部位が分布している。BMD と BMC の計測値は、それぞれ494.5mg/cm³, 26.0mgであった。



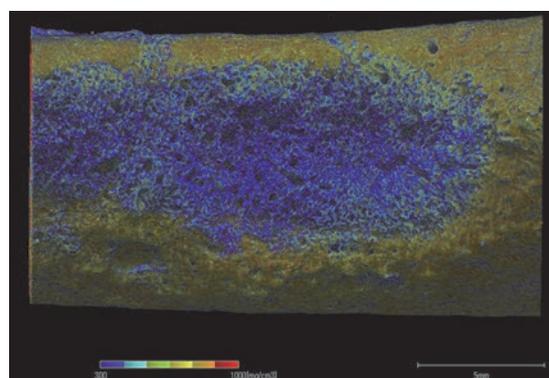
左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図 5-A PS 投与の骨密度 (BMD) の擬似カラー表示



左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図 5-B GBR 前投与の骨密度 (BMD) の擬似カラー表示



左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図 5-C GBR 後投与の骨密度 (BMD) の擬似カラー表示

表 1 各標本の骨密度 (BMD) と骨塩量 (BMC)

	骨密度 (BMD) mg/cm ³	骨塩量 (BMC) mg
PS 投与	465.2	27.4
GBR 前投与	520.3	46.3
GBR 後投与	494.5	26.0

2. 新生骨の骨量 (BV), 計測組織量当たりの新生骨の骨量 (BV/TV) (図6-A, B)

BVはPS投与 5.89mm^3 , GBR前投与 8.9mm^3 , GBR後投与 5.26mm^3 であった(図6-A).

さらにBV/TV (%)を算出すると, PS投与25.6%, GBR前投与41.0%, GBR後投与43.1%であった(図6-B).

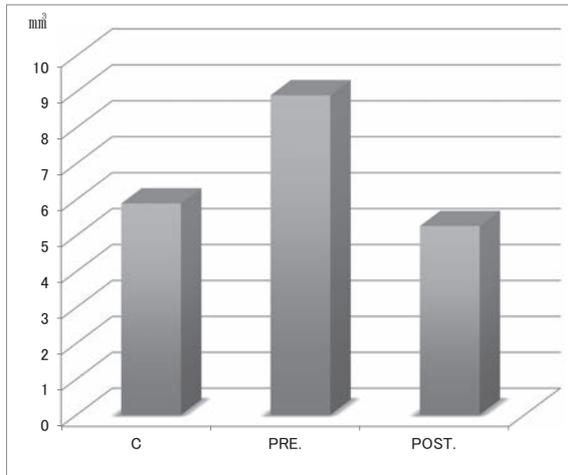


図6-A 各標本の新生骨の骨量 (BV) (mm^3)

C: PS投与, PRE.: GBR前投与, POST.: GBR後投与

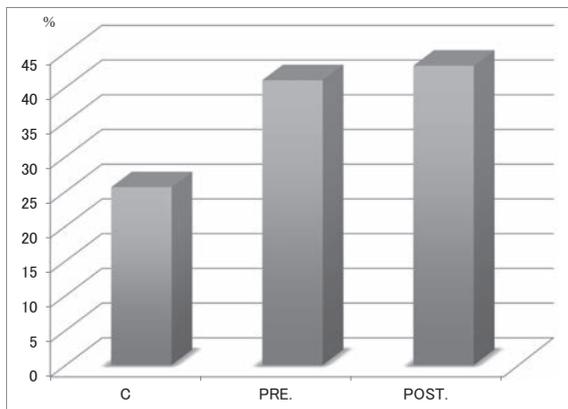


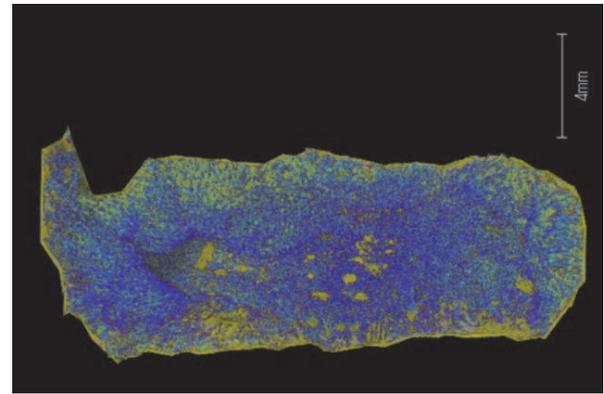
図6-B 各標本の計測組織量当たりの新生骨の骨量 (BV/TV) (%)

C: PS投与, PRE.: GBR前投与, POST.: GBR後投与

3. 骨欠損部表面積 (BS) (図7-A, B, C)

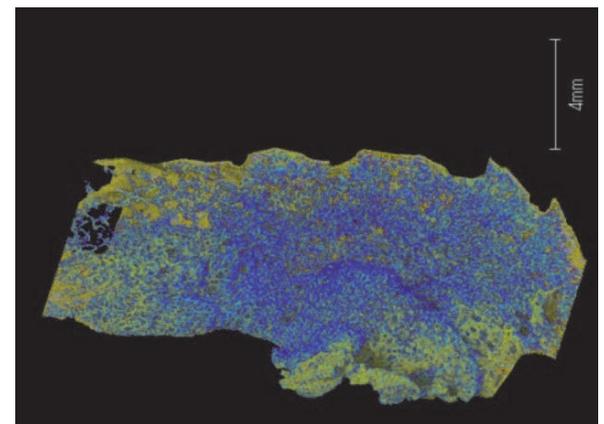
PS投与, GBR前投与, GBR後投与のいずれにおいてもシリコンブロックを取り囲むような状態で周囲骨壁が存在していた。特に, 骨欠損底部においてはPS投与, GBR後投与においては平坦な状態であったが, GBR前投与では骨欠損底部に凹凸が目立った。

骨欠損部表面積 (BS) は, PS投与で 303.7mm^2 , GBR前投与で 262.3mm^2 , GBR後投与で 204.0mm^2 であった。



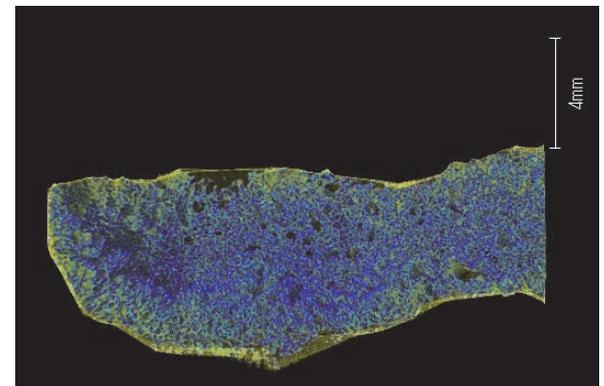
左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図7-A PS投与骨欠損部表面の擬似カラー表示



左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図7-B GBR前投与骨欠損部表面の擬似カラー表示



左: 近心 右: 遠心 上: 舌側 下: 頬側

図7-C GBR後投与骨欠損部表面の擬似カラー表示

考 察

歯科インプラント治療は歯の欠損補綴処置として十分な満足の得られる治療法として社会的に受け入れられてきている¹²⁾。対象となる患者の年齢は, 一般的統

計からでは50歳代、60歳代である^{13,14)}ものの、現段階で日本が超高齢化社会に突入したことで、今後この年齢層は高齢化してくることが考えられる。

歯科インプラント治療での高齢者の生理的特徴としては、創傷治癒不全を招く全身疾患、骨密度の低下、咬合、残存歯の歯周疾患、高度の骨吸収等が挙げられる。臨床の場合において歯科インプラント治療を希望される高齢者の方には、「全身的に問題がなければ、歯科インプラント治療は可能です。」と説明しているが、細胞の老化、代謝の低下により確実な処置を行うことは難しいのが現状である。特に、骨接合型インプラントシステムにおいては、骨組織の治癒が正常に成されなければ、骨接合が獲得できない。

骨の高度吸収症例に対して歯科インプラント治療を行うにあたっては、骨造成処置を行う。即ち、歯科インプラント治療の長期予後においてインプラント体の長さは重要な因子であり、短いインプラント体ほど早期脱落の危険性がある¹⁵⁾。そのためヒトの場合、骨質の柔らかい上顎では13mm以上、皮質骨のしっかりした下顎では10mm以上のインプラント体を埋入できるだけの骨量を確保しなければ行けない。骨造成処置は1988年に Dahlin ら¹⁶⁾により発表された membrane technique で、guided tissue regeneration という処置方法として動物実験での成果が報告された。それ以後、最適なメンブレンとして Simion ら¹⁷⁾により e-PTFE (ポリテトラフルオロエチレン) 製のものが紹介され現在まで使用されていた。この手法は、骨欠損部にメンブレンを置き、スペースを確保し、周囲からの細胞の侵入を阻止し、欠損部周囲の健康な骨(母床骨)から骨形成細胞を欠損スペースへ誘導し骨形成を導くというもので、確実性のある処置として応用されている¹⁸⁾。

e-PTFE 製メンブレンに変わってチタンメッシュが応用されるようになった¹⁹⁾。チタンメッシュは e-PTFE 製メンブレンとの比較で、(1) 骨造成部のスペース確保に優れている。(2) 自家骨あるいは人工骨補填材等の移植材料の安定化に優れている。(3) 口腔内への露出時には e-PTFE 製メンブレンよりも細菌の付着が少ない。といった利点があり、1990年後半より臨床応用が盛んになっている。さらに2012年より e-PTFE 製メンブレンが販売中止となり臨床応用できなくなったため、非吸収性メンブレンとしてはチタンメッシュが臨床において主流となっている²⁰⁾。

一方、女性の閉経後に高頻度で発症する骨粗鬆症に対して、PTH の投与が臨床応用されている²¹⁻²⁴⁾。PTH の作用に関してはラットによる実験系で報告されている。間欠的に PTH を投与することで骨形成が増加したと報告されている。また、PTH の標的細胞は、骨

芽細胞の供給源となる bone-lining cell で、活性型の骨芽細胞が増殖してくると報告されている²⁵⁻²⁷⁾。

その bone-lining cell が、成人の骨表面を覆う扁平な紡錘形の単核の細胞であって、表層骨細胞、内骨膜細胞、扁平間葉系細胞、休止期骨芽細胞などと呼ばれて、外骨膜、内骨膜に存在するものである事も周知の事実である²⁸⁾。

また、骨の創傷治癒に関して骨膜が大きな役割をすることも報告されており、骨折の治癒における初期段階において骨膜および骨髄から分化、増殖してきた骨形成細胞 (osteoprogenitor cells) が骨芽細胞へと分化することが知られている²⁹⁾。

この PTH の作用に注目し、我々は歯科インプラント治療の臨床への応用を検討してきた。その中で、2012年に骨再生療法への応用が注目されている自家骨膜の臨床応用への可能性を検討するための研究に、PTH を応用し報告した。その内容は、PTH を自家骨膜採取前に投与し、採取する骨膜の骨形成活性を上昇させ、より良い骨再生療法のための生体材料とすることである。実験系は in vitro で行い、採取した自家骨膜を2週間培養し骨形成活性を組織化学的手法および酵素組織化学的手法により検索した。その結果、採取した骨膜の骨膜細胞 (bone-lining cell) の骨芽細胞への分化と細胞増殖能が亢進することが確認され、骨再生療法を行うための生体材料として有用であることが示唆された¹⁰⁾。

その実験結果を踏まえ、本研究では、歯科インプラント治療を希望して来院する高齢者での高度骨吸収症例を想定し、インプラント体の埋入に先立ち骨造成を行う際に、PTH を応用することで確実な臨床結果が得られ、有益な処置と成り得るものであるかの検索を行った。

実験は、PTH を GBR 処置前投与と GBR 処置後投与との比較を行った。これは、Manabe ら³⁰⁾の報告において、骨粗鬆症で PTH 治療を行っていた患者が大腿骨骨折を起こしたという想定のカルを使った実験において、PTH を人工的骨折前に投与した場合は、人工的骨折後に投与した実験群に比して、骨折部の治癒期間が短かったとの結果が得られている。この実験では3週間前からの前投与で、週2回の投与間隔であったが、歯科インプラント治療の臨床を考える場合、前投与としては骨造成処置2週前が術者側および患者側にとって適切な期間であると考えたことと、坪井ら¹⁰⁾の行った実験結果を受け2週間の前投与で、投与間隔は、隔日で週3回とした。

また、投与量に関しての報告はいくつか散見され、大きく分け高濃度投与と低濃度投与が報告されている³⁰⁻³³⁾。

結 論

体重あたりの投与量は、高濃度投与では50~150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、低濃度投与では0.5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と様々であった。しかし、臨床応用にあたっては、投与量を少なくしPTHによる副作用である悪心、嘔吐といった消化器症状を抑えることは重要であるため、低濃度での使用となるが、PTHの効果が用量依存性である³⁰⁾こと、さらに、井上のイヌを使った動物実験による研究報告で、20.0u($\approx 6.06 \mu\text{g}$)/ kg/day の間歇投与で腸骨部の骨量、骨梁幅の計測で、1.25u($\approx 0.48 \mu\text{g}$)/ kg/day および5.0u($\approx 1.51 \mu\text{g}$)/ kg/day 投与群との比較で有意に増加傾向が認められた³⁴⁾との結果を参考に、本実験では6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ という投与量に定めた。

これらの文献等を参考に本実験を行った結果、GBR処置前投与およびGBR処置後投与はPSを投与したコントロールに対して計測組織あたりの新生骨量(BV/TV)が多いという結果であった(図6-A)。また、計測部位の骨のBMDとBMCはGBR前投与で高い値となった。このことは、本実験においてGBR処置前に投与したh-PTHにより、全身的に外骨膜および内骨膜に存在するbone-lining cellの活性が上昇していたことで、GBR処置後の骨の治癒は速やかに行われ、術後3週間の段階である程度成熟した骨となったことが分かる。これは、McKibbin²⁹⁾が述べているように、骨折などの骨の損傷が発生すると初期段階において骨膜および骨髄から骨形成細胞が分化、増殖し類骨を形成するという過程において、h-PTHの投与によりbone-lining cellの活性が上昇していることが、骨形成細胞の分化、増殖に有利に働き、早期に類骨形成、即ち、新生骨形成が行われたと考えられる。また、GBR後投与では、BMD、BMCともGBR前投与より低いもののBV/TVはやや上回っていたという結果であった。Komatsuら³³⁾の報告で、ラット大腿骨に骨欠損を作りPTH3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で術後に投与し、その骨形成状態が、10および30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 投与群とのコントロール群との比較で14日目までは大きな差はないものの21日目以降、28日目、35日目において有意な量の骨形成が認められたとする結果を検討すると、本実験ではGBR処置後に2週間投与し21日目に試料を摘出しており、Komatsuらの報告での10および30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ のh-PTH投与群での21日目標本と同様に、有意な骨形成が本実験でも現れてきた時期であったと思われる。しかし、その骨は幼弱で十分に成熟しておらず、PS投与の標本と同程度のBMD、BMCであった。このことからKomatsuらの報告にあるように、PTHは効果発現まで投与するというよりも、ある一定量まで投与すれば、少しの期間を置いて効果が発現してくるのではないかとということが示唆された。

今回、PTH間歇投与を効果的に応用することで、歯科インプラント治療を行うのにより良い骨形成活性状態を獲得でき、より確実な骨造成処置を臨床的に提供することを目的として基礎研究を行い以下のような結論を得た。

(1) GBR処置前2週間にわたり、PTHを6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で隔日に週3の間歇投与を行うことで、GBR処置後3週間目においてPTHを投与しなかったコントロールとの比較で、BV/TVが高かった。

(2) GBR処置前2週間にわたり、PTHを6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で隔日に週3の間歇投与を行うことで、GBR処置後3週間目において、PTHを投与しなかったコントロールとの比較でBMD、BMCが高値を示した。

以上のことより、GBR処置前2週間にわたり、PTHを6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で隔日に週3の間歇投与を行うことで、早期に新生骨形成が進行し、骨形成細胞活性が低下している高齢者での高度骨吸収症例においても、GBRを行い十分な骨を確保し、十分な長さのインプラント体埋入が可能なり、より予知性の高い歯科インプラント治療を提供できることが示唆された。

本論文に関する、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Zitzmann NU, Krastl G, Hecker H, Walter C, Waltimo T and Weiger R. Strategic considerations in treatment planning: deciding when to treat, extract, or replace a questionable tooth. *J Prosthet Dent.* 2010; 104: 80-91.
- 2) 真鍋真人. 歯槽骨造成法の現在と未来. 昭歯誌. 2007; 27: 297-303.
- 3) Jensen SS, and Terheyden H. Bone Augmentation Procedures in Localized Defects in the Alveolar Ridge: Clinical Results with Different Bone Grafts and Bone-Substitute Materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24: 218-236.
- 4) Chiapasco M, Casentini P and Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24: 237-259.
- 5) Mendes SC, Tibbe JM, Veenhof M, Bakker K, Both S, Platenburg PP, Oner FC, de Bruijn JD and van Blitterswijk CA. Bone Tissue-Engineered Implants Using Human Bone Marrow Stromal Cells: Effect of Culture Conditions and Donor Age. *Tissue Engineering.* 2002; 8: 911-920.
- 6) Miller SC, Hunziker J, Mecham M and Wronski TJ.

- Intermittent parathyroid hormone administration stimulates bone formation in the mandibles of aged ovariectomized rats. *J Dent Res.*1997 ; 76 : 1471-1476.
- 7) Hock JM. Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001 ; 2 : 33-47.
 - 8) Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007 ; 40 : 1434-1446.
 - 9) Morley P. Delivery of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005 ; 2 : 993-1002.
 - 10) 坪井健一郎, 田邊俊一郎, 山田尚子, 岩島広明, 永原國央. 甲状腺ホルモン間歇投与による骨膜細胞の増殖および分化に与える影響. *日口インプラント誌.* 2012 ; 25 : 247-255.
 - 11) 中田浩史, 沼田靖子, 寒河江登志朗, 玉木大之, 加藤仁夫. ウサギを用いた新生骨の骨塩量に関わる骨質変化の観察 インプラント体周囲の新生骨と皮質骨の比較. *日口インプラント誌.* 2009 ; 22 : 285-291.
 - 12) Assunção WG, Barão VA, Delben JA, Gomes EA and Tabata LF. A comparison of patient satisfaction between treatment with conventional complete dentures and overdentures in the elderly : a literature review. *Gerodontology.* 2010 ; 27 : 154-162.
 - 13) 鈴木仙一, 岡田裕之, 加藤仁夫, 山本浩嗣, 当センターにおけるインプラント患者の臨床統計学的検討, *日大口腔科学.* 2009 ; 35 : 81-86.
 - 14) 帆波辰基, 目瀬 浩, 西山明慶, 岸本晃治, 塚本剛一, 志茂 剛, 吉岡徳枝, 銅前昇平, 中妻加奈子, 辻本紗代子, 伊原木聰一郎, 佐々木朗, 当科におけるインプラント患者の臨床統計的検討. *岡山歯学会雑誌.* 2009 ; 28 : 151-155.
 - 15) Goodacre CJ, Kan JY and Rungcharassaeng K. Clinical complications of osseointegrated implants. *J Prosthet Dent.* 1999 ; 81 : 537-552.
 - 16) Dahlin C, Linde A, Gottlow J and Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988 ; 81 : 672-676.
 - 17) Simion M, Trisi P and Piattelli A. GBR with an e-PTFE membrane associated with DFDBA: histologic and histochemical analysis in a human implant retrieved after 4 years of loading. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1996 ; 16 : 338-347.
 - 18) Sisti A, Canullo L, Mottola MP, Covani U, Barone A and Botticelli D. Clinical evaluation of a ridge augmentation procedure for the severely resorbed alveolar socket: multicenter randomized controlled trial, preliminary results. *Clin Oral Implants Res.* 2012 ; 23 : 526-535.
 - 19) von Arx T, Wallkamm B and Hardt N. Localized ridge augmentation using a micro titanium mesh: a report on 27 implants followed from 1 to 3 years after functional loading. *Clin Oral Implants Res.* 1998 ; 9 : 123-130.
 - 20) Her S, Kang T and Fien MJ. Titanium mesh as an alternative to a membrane for ridge augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 ; 70 : 803-810.
 - 21) Riggs BL, Jowsey J, Kelly PJ, Hoffman DL and Arnaud CD. Studies on pathogenesis and treatment in postmenopausal and senile osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab.* 1973 ; 2 : 317-332.
 - 22) Riggs BL, Jowsey J, Kelly PJ and Arnaud CD. Role of hormonal factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Isr J Med Sci.* 1976 ; 12 : 615-619.
 - 23) Parfitt AM. The actions of parathyroid hormone on bone : relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. *Metabolism.* 1976 ; 25 : 809-844.
 - 24) Seeman E, Tsalamandris C, Bass S and Pearce G. Present and future of osteoporosis therapy. *Bone.* 1995 ; 17 : 23S-29S.
 - 25) Hori M, Uzawa T, Morita K, Noda T, Takahashi H, Inoue J. Effect of human parathyroid hormone (PTH(1-34)) on experimental osteopenia of rats induced by ovariectomy. *Bone Miner.* 1988 ; 3 : 193-199.
 - 26) Liu CC and Kalu DN. Human parathyroid hormone-(1-34) prevents bone loss and augments bone formation in sexually mature ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 1990 ; 5 : 973-982.
 - 27) Wronski TJ and Yen CF. Anabolic effects of parathyroid hormone on cortical bone in ovariectomized rats. *Bone.* 1994 ; 15 : 51-58.
 - 28) Webster SS. The Skeletal Tissue. Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology. Edited by Lein Weiss, sixth edition, Urban & Schwarzenberg, Baltimore. 211-254, 1983.
 - 29) McKibbin B. The Biology of Fracture Healing in Long Bone. *J Bone & Joint Surg.* 1978 ; 60-B : 150-162.
 - 30) Manabe T, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Iwata K, Komatsubara S, Seki A, Sun Y and Yamamoto T. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone.* 2007 ; 40 : 1475-1482.
 - 31) Andreassen TT and Cacciafesta V. Intermittent parathyroid hormone treatment enhances guided bone regeneration in rat calvarial bone defects. *J Craniofac Surg.* 2004 ; 15 : 424-427.

- 32) Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H, Einhorn TA and Yamazaki M. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res.* 2002 ; 17 : 2038-2047.
- 33) Komatsu DE, Brune KA, Liu H, Schmidt AL, Han B, Zeng QQ, Yang X, Nunes JS, Lu Y, Geiser AG, Ma YL, Wolos JA, Westmore MS and Sato M. Longitudinal in vivo analysis of the regionspecific efficacy of parathyroid hormone in a rat cortical defect model. *Endocrinology.* 2009 ; 150 : 1570-1579.
- 34) 井上旬二. 1-34hPTH少量・長期投与におけるビーグル犬の組織学的骨動態分析. 日整会誌. 1985 ; 59 : 409-427.
-

